

Stanowisko American Diabetes Association

# Przełomy hiperglikemiczne u chorych na cukrzycę

## Hyperglycemic crises in diabetes

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Care* 2004; 27, supl. 1: S94-S102

Kwasica ketonowa i nieketonowy zespół hipermolalny są najpoważniejszymi ostrymi powikłaniami metabolicznymi cukrzycy, nawet prawidłowo leczonej. Mogą one wystąpić zarówno w cukrzycy typu 1, jak i 2. Śmiertelność chorych z cukrzycową kwasicą ketonową (DKA, *diabetic ketoacidosis*) wynosi poniżej 5% w doświadczonych ośrodkach, zaś śmiertelność chorych z zespołem hipermolalnym (HHS, *hyperosmolar hyperglycemic state*) pozostaje nadal wysoka — około 15%. Rokowanie w obu tych stanach jest znacznie gorsze u osób bardzo starych lub bardzo młodych chorych oraz w przypadku towarzyszącej śpiączki i hipotonii [1–10].

W niniejszym artykule opisano czynniki wywołujące oraz zalecenia dotyczące rozpoznawania, leczenia i zapobiegania DKA i HHS. Praca powstała na podstawie publikowanego wcześniej przeglądu piśmiennictwa [11], do którego należy się odwołać w celu uzyskania dokładniejszych informacji.

### Patogeneza

Patogeneza HHS jest mniej poznana niż DKA, wiadomo jednak podstawowym mechanizmem tych powikłań jest spadek efektywności krążącej we krwi insuliny, potęgowany przez wzrost wydzielania hormonów o działaniu przeciwnym — glukagonu, katecholamin, kortyzolu i hormonu wzrostu. Zaburzenia

hormonalne występujące w DKA i HHS powodują wzmożone wytwarzanie glukozy w wątrobie i nerkach oraz upośledzone zużywanie jej w tkankach obwodowych, czego skutkiem jest hiperglikemia oraz zmiany osmolalności przestrzeni pozakomórkowej [12, 13]. Podczas DKA dochodzi do niedoboru insuliny z jednoczesnym zwiększeniem stężenia hormonów o działaniu przeciwnym, co powoduje uwolnienie wolnych kwasów tłuszczowych z tkanki tłuszczowej (lipoliza) oraz nasiloną oksydację kwasów tłuszczowych w wątrobie do ciał ketonowych (kwas  $\beta$ -hydroksymaślowy i aceton). Ostatecznym efektem jest ketonemia i kwasica metaboliczna. W przypadku HHS stężenie insuliny w osoczu może być zbyt niskie, by umożliwić właściwe zużycie glukozy w tkankach insulinowrażliwych, lecz wystarczająco wysokie (co potwierdza pomiar stężenia peptydu C), aby zapobiec lipolizie i ketogenezie, dowody na to są jednak nieliczne [14]. Zarówno w DKA, jak i HHS występuje glukozuria, prowadząca do diurezy osmotycznej, odwodnienia, utraty sodu, potasu i innych elektrolitów [3, 15–20]. Typowe dla DKA i HHS nieprawidłowości stwierdzane w badaniach laboratoryjnych i klinicznych zebrano w tabeli 1 i 2. Jak widać, DKA i HHS różnią się stopniem odwodnienia chorego i nasileniem ketonemii (i kwasicy).

### Czynniki wywołujące

Najczęstszym czynnikiem sprawczym odpowiedzialnym za rozwój DKA i HHS jest zakażenie. Inne czynniki wywołujące obejmują: udar mózgu, nadużywanie alkoholu, zapalenie trzustki, zawał serca, uraz, stosowanie niektórych leków. Ponadto, do rozwoju DKA dochodzi często w świeżo rozwiniętej cukrzycy typu 1, w przypadku przerwania leczenia insuliną bądź też przyjmowania niewystarczających jej dawek w rozpoznanej cukrzycy typu 1. Szczególnie narażo-

Zalecenia zawarte w tym artykule są oparte na danych pochodzących z następującej publikacji: Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes (technical review). *Diabetes Care* 2001, 24, 131–153.

Copyright © 2004 by American Diabetes Association, Inc. ADA nie odpowiada za poprawność tłumaczenia

Diabetologia Praktyczna 2004, tom 5, supl. A, A141–A152  
Tłumaczenie: Dział Naukowy Wydawnictwa Via Medica  
Wydanie polskie: Via Medica

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne cukrzycowej kwasicy ketonowej (DKA) i zespołu hiperosmolalnego (HHS)

	DKA			HHS
	Łagodna	Umiarkowana	Ciężka	
Stężenie glukozy w osoczu [mg/dl]	> 250	> 250	> 250	> 600
pH krwi tętniczej	7,25–7,30	7,00–7,24	< 7,00	> 7,30
Stężenie dwuwęglanów w surowicy [mEq/l]	15–18	10 do < 15	< 10	> 15
Ciała ketonowe w moczu*	Obecne	Obecne	Obecne	Ślad
Ciała ketonowe w surowicy*	Obecne	Obecne	Obecne	Ślad
Efektywna osmolalność surowicy [mOsm/kg]**	Zmienna	Zmienna	Zmienna	> 320
Luka anionowa***	> 10	> 12	> 12	Zmienna
Zaburzenia świadomości	Przytomny	Przytomny/ /zdezorientowany	Stupor/ /śpiączka	Stupor/ /śpiączka

\*Metoda z użyciem nitroprusydu; \*\*Obliczona wg wzoru:  $2 \times \text{Na} [\text{mEq/l}] + \text{stężenie glukozy} [\text{mg/dl}]/18$ ; \*\*\*Obliczona wg wzoru:  $(\text{Na}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) [\text{mEq/l}]$ . Szczegóły w tekście

Tabela 2. Wartości typowe dla niedoboru płynów i elektrolitów w cukrzycowej kwasicy ketonowej (DKA) i zespole hiperosmolalnym (HHS)

Woda całkowita (l)	6	9
Woda [ml/kg]**	100	100–200
Na <sup>+</sup> [mEq/kg]	7–10	5–13
Cl <sup>-</sup> [mEq/kg]	3–5	5–15
K <sup>+</sup> [mEq/kg]	3–5	4–6
PO <sub>4</sub> [mmol/kg]	5–7	3–7
Mg <sup>++</sup> [mEq/kg]	1–2	1–2
Ca <sup>++</sup> [mEq/kg]	1–2	1–2

\*Na podstawie Ennis i wsp. [15] oraz Kreisberg [8];

\*\*Na kilogram masy ciała

ne na wystąpienie HHS są osoby starsze z nierozpoznaną dotąd cukrzycą (zwłaszcza mieszkańcy domów opieki) lub chorzy z rozpoznaną cukrzycą nieświadomi narastającej hiperglikemii lub niebędący w stanie przyjmować odpowiedniej ilości płynów [6].

Przyjmowanie leków wpływających na metabolizm węglowodanów, takich jak: kortykosteroidy, tiazidy, sympatykomimetyki (np. dobutamina i terbutalina), może prowadzić do rozwoju HHS lub DKA. U młodych osób chorych na cukrzycę typu 1 problemy psychologiczne z towarzyszącymi zaburzeniami odżywiania mogą w 20% przypadków przyczynić się do nawrotów kwasicy ketonowej. Czynniki sprzyjające unikaniu przyjmowania insuliny przez młodszych pacjentów obejmują: obawę przed tyciem przy lepszej kontroli metabolicznej, obawę przed hipoglikemią, bunt przeciw dorosłym i stres wywołany przewlekłą chorobą [13].

## Rozpoznawanie

### Wywiad i badanie przedmiotowe

Zespół hipermolalny powstaje zwykle w ciągu kilku dni lub tygodni, zaś DKA może w cukrzy-

cy typu 1 lub nawet cukrzycy typu 2 rozwinąć się w znacznie krótszym czasie. Chociaż objawy złe kontrolowanej cukrzycy mogą występować już kilka dni wcześniej, to typowe dla DKA zaburzenia metaboliczne rozwijają się zazwyczaj w krótkim czasie (zwykle < 24 h). Czasami pełnoobjawowa DKA rozwija się gwałtownie bez jakichkolwiek wcześniejszych objawów. W przypadku DKA i HHS typowy obraz kliniczny obejmuje: poliurię, polidypsję, wzmożony apetyt, zmniejszenie masy ciała, wymioty, bóle brzucha (jedynie w DKA), odwodnienie, osłabienie, zaburzenia percepcji i wreszcie śpiączkę. W badaniu przedmiotowym stwierdza się: obniżone napięcie skóry, oddech Kussmaula (w DKA), tachykardię, niskie ciśnienie tętnicze, zaburzenia stanu psychicznego, wstrząs i ostatecznie śpiączkę (częściej w HHS). U blisko 25% chorych z DKA występują wymioty, często treściwą fusowatą, a ich badanie na obecność krwi wypada dodatnio. W badaniach endoskopowych wykazano, że wiąże się to z krwotocznym zapaleniem błony śluzowej żołądka. Stan psychiczny chorych może być różny, od pełnej świadomości do głębokiej śpiączki, przy czym śpiączka częściej występuje w HHS. Mimo że częstym czynnikiem wywołującym zarówno DKA, jak i HHS jest zakażenie, chorzy mogą mieć prawidłową lub nawet obniżoną ciepłotę ciała, przede wszystkim ze względu na rozszerzenie obwodowych naczyń krwionośnych. Obecność hipotermii jest złym objawem rokowniczym [21]. Należy zwrócić szczególną uwagę na chorych skarżących się przy przyjęciu na bóle brzucha, gdyż mogą się one wiązać z następstwami DKA lub też wskazywać na jej przyczyny (zwłaszcza u młodszych pacjentów). Jeżeli po wyrównaniu kwasicy ketonowej i odwodnienia bóle nie ustępują, wskazana jest dalsza diagnostyka.

## Badania laboratoryjne

Podstawowe badania laboratoryjne u chorych z podejrzeniem DKA lub HHS powinny obejmować: stężenie glukozy w osoczu, azot mocznika (BUN, *blood urea nitrogen*)/kreatyninę, oznaczenie ciał ketonowych w osoczu, elektrolitów (z obliczoną luką anionową), osmolalność, badanie ogólne moczu, oznaczenie ciał ketonowych w moczu za pomocą testu paskowego, gazometrię krwi tętniczej, morfologię z rozmazem oraz EKG. Jeżeli podejrzewa się zakażenie, należy wykonać między innymi posiewy moczu, krwi, wymazy z gardła oraz włączyć odpowiedni antybiotyk. Oznaczenie HbA<sub>1c</sub> może pomóc w ustaleniu, czy obecny stan jest spowodowany narastającą hiperglikemią w przebiegu nierozpoznanej dotąd lub źle kontrolowanej cukrzycy, czy też ostrym epizodem, który wystąpił u prawidłowo leczonego chorego. Jeśli istnieją wskazania, należy również wykonać RTG klatki piersiowej. W tabeli 1 i 2 przedstawiono typowe dla DKA i HHS odchylenia w badaniach laboratoryjnych.

U większości chorych z ostrymi stanami hiperglikemicznymi stwierdzono leukocytozę proporcjonalną do stężenia ciał ketonowych we krwi. Stężenie sodu jest zwykle obniżone w związku z osmotycznym przemieszczeniem wody z komórek do przestrzeni pozakomórkowej spowodowanym hiperglikemią, a znacznie rzadziej jest fałszywie niskie ze względu na bardzo dużą hipertriglicerydemię. Stężenie potasu może być podwyższone ze względu na przemieszczenie potasu do przestrzeni pozakomórkowej spowodowane niedoborem insuliny, hipertonicznością płynów ustrojowych i kwasicą. U chorych, u których przy przyjęciu stwierdzono niskie lub równe dolnej granicy normy stężenie potasu, występuje ciężki niedobór całkowitego potasu w ustroju i wymagają oni monitorowania akcji serca. W tych przypadkach należy intensywnie uzupełniać niedobór potasu, ponieważ w wyniku leczenia jego stężenie obniża się jeszcze bardziej, co może spowodować zaburzenia rytmu i przewodzenia. Jeżeli u chorego na cukrzycę stwierdzi się stupor lub śpiączkę, zaś osmolalność osocza nie jest wyraźnie podwyższona ( $\geq 320$  mOsm/kg), bezwzględnie należy rozważyć inne przyczyny zaburzeń świadomości. Osmolalność osocza oblicza się ze wzoru:  $2 \times (\text{Na}^+) [\text{mEq/l}] + \text{Glu} [\text{mg/dl}]/18$ . Stężenie amylazy u chorych z DKA jest zwykle podwyższone, jednak źródłem enzymu prawdopodobnie nie jest trzustka, lecz inne narządy — na przykład ślinianki. Oznaczenie stężenia lipazy w surowicy może pomóc w diagnostyce różnicowej zapalenia trzustki. Jednak również w DKA stężenie lipazy może być podwyższone. Bóle brzucha oraz wzrost stężenia amylazy i enzymów wątrobowych w surowicy występują częściej w DKA niż w HHS.

## Diagnostyka różnicowa

Stwierdzenie kwasicy ketonowej nie jest jednoznaczne z DKA. Jeżeli występuje podejrzenie ketozy głodowej lub alkoholowej kwasicy ketonowej w różnicowaniu może pomóc wywiad oraz wynik pomiaru stężenia glukozy w osoczu, którego wartości w tym wypadku mogą zawierać się w przedziale od nieco podwyższonych (rzadko  $> 250$  mg/dl) do wskazujących na hipoglikemię. Ponadto, mimo że w alkoholowej kwasicy ketonowej może dojść do ciężkiej kwasicy, stężenie dwuwęglanów w ketozie głodowej nie spada zwykle poniżej 18 mEq/l. Należy również przeprowadzić diagnostykę różnicową między cukrzycową kwasicą ketonową a innymi przyczynami kwasicy metabolicznej z dużą luką anionową, w tym z: kwasicą mleczanową, przedawkowaniem salicylanów, spożyciem metanolu, glikolu etylenowego i paraldehydu oraz przewlekłą niewydolnością nerek (dla której bardziej typowa jest kwasica hiperchloremiczna niż kwasica z dużą luką anionową). Należy wykluczyć wcześniejsze zatrucia lekami lub stosowanie metforminy. Przydatne w takich sytuacjach może się okazać oznaczenie stężenia mleczanów, salicylanów i metanolu we krwi. Obecność kryształów szczawianu i hipuranu wapnia w moczu sugeruje zatrucie glikolem etylenowym (środek przeciw zamarzaniu).

Na zatrucie paraldehydem wskazuje jego charakterystyczny, silny zapach wyczuwany w oddechu. Ponieważ wymienione substancje toksyczne są związkami organicznymi o niskiej masie cząsteczkowej, mogą one wywoływać kwasicę nie tylko z towarzyszącą luką anionową, lecz także luką osmolalną [14–16].

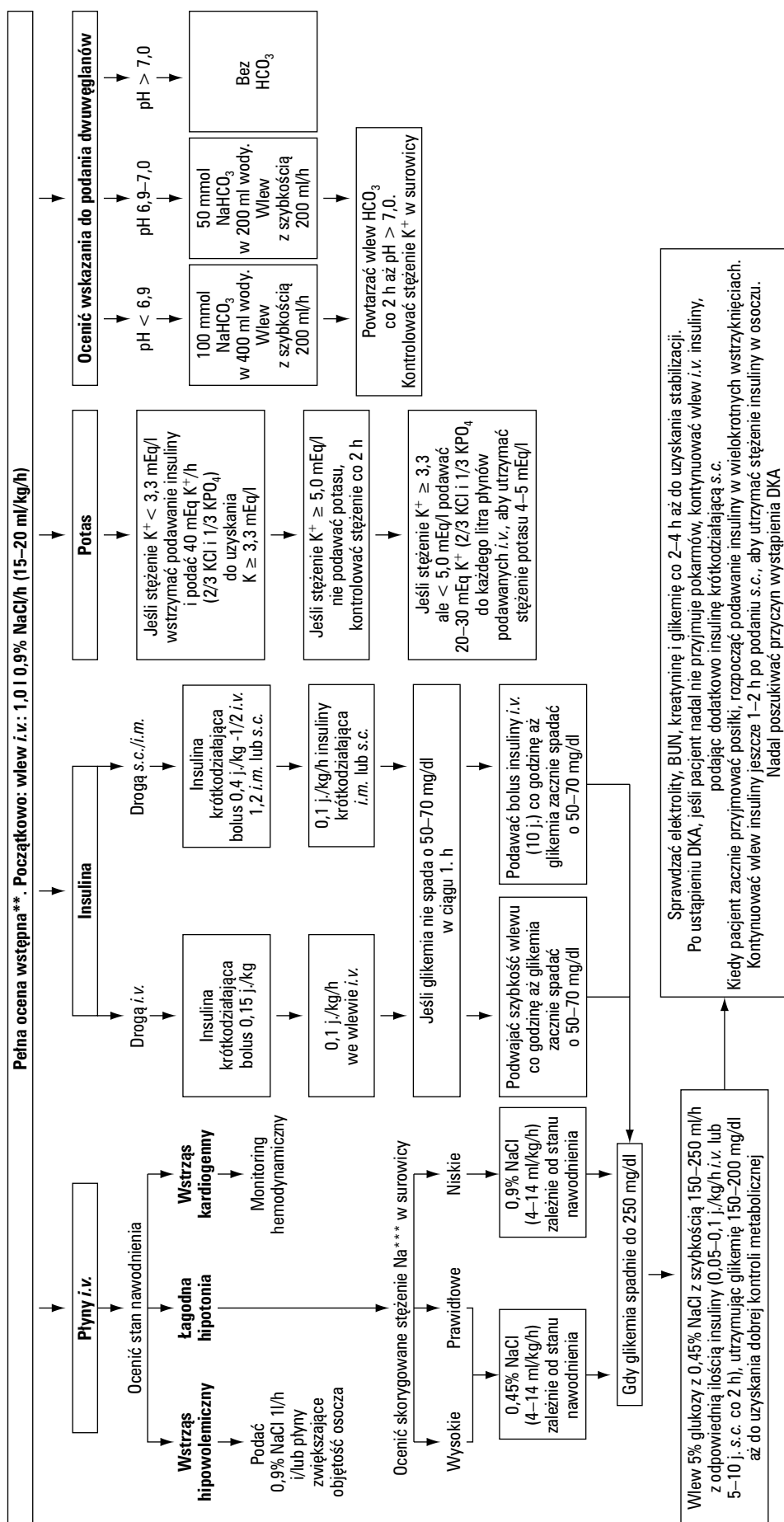
## Leczenie

Skuteczne leczenie DKA i HHS obejmuje: nawodnienie chorego, redukcję hiperglikemii, wyrównanie zaburzeń elektrolitowych, ustalenie czynników wywołujących i przede wszystkim skrupulatne nadzorowanie stanu pacjenta. Wytyczne dotyczące leczenia chorych z DKA i HHS zilustrowano na rycinach 1–3. W tabeli 3 przedstawiono podstawowe zalecenia i stopień wiarygodności danych.

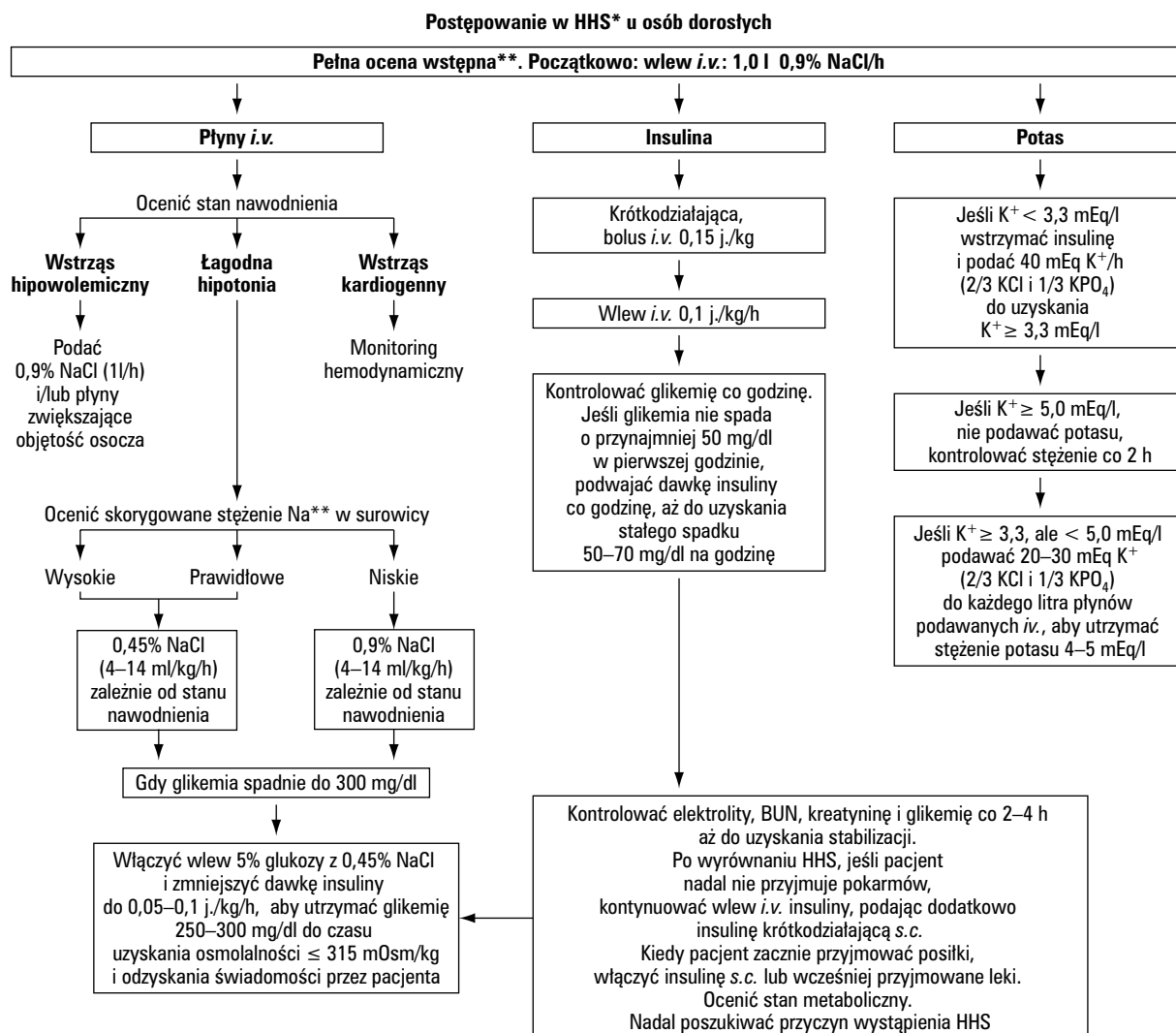
## Nawodnienie

**Dorośli.** Na początku chorzy otrzymują płyny w celu wyrównania objętości przestrzeni wewnątrz- i zewnątrznaczyniowej oraz przywrócenia prawidłowego przepływu nerkowego. U pacjentów wydolnych krążeniowo stosuje się izotoniczny roztwór soli fizjologicznej (0,9% NaCl) z szybkością 15–20 ml/kg m.c./h lub nawet większej w czasie pierwszej godziny (ok. 1–1,5 l u osoby dorosłej). Dalszy wybór płynu infuzyjnego zależy od stanu nawodnienia, stężenia elektro-

## Postępowanie w DKA u osób dorosłych\*



**Rycina 1.** Protokół postępowania w cukrzycowej kwasicy ketonowej (DKA) u osób dorosłych. \*Kryteria diagnostyczne DKA: glikemia > 250 mg/dl, pH krwi tętniczej < 7,3, dwuwęglany < 15 mEq/l, umiarkowana ketonuria i ketonemia. Zakresy normy mogą się różnić w poszczególnych laboratoriach, należy sprawdzić przyjęte w danym laboratorium normy dla wszystkich elektrolitów. \*\*Po zebraniu wywiadu i badaniu przedmiotowym należy oznaczyć gazometrię w krwi tętniczej, glikemię, azot mocznika (BUN), kreatyninę, elektrolity, profil biochemiczny wykonać morfologię z rozmazem, badanie ogólne moczu oraz elektrokardiogram. Wykonać RTG klatki piersiowej i posiewy, jeśli są wskazania. \*\*\*Stężenie Na w surowicy należy skorygować względem hiperglikemii (na każde 100 mg/dl glukozy > 100 mg/dl dodać 1,6 mEq sodu do oznaczonego stężenia sodu). *i.m.* — domięśniowo; *i.v.* — dożylnie; *s.c.* — podskórnie

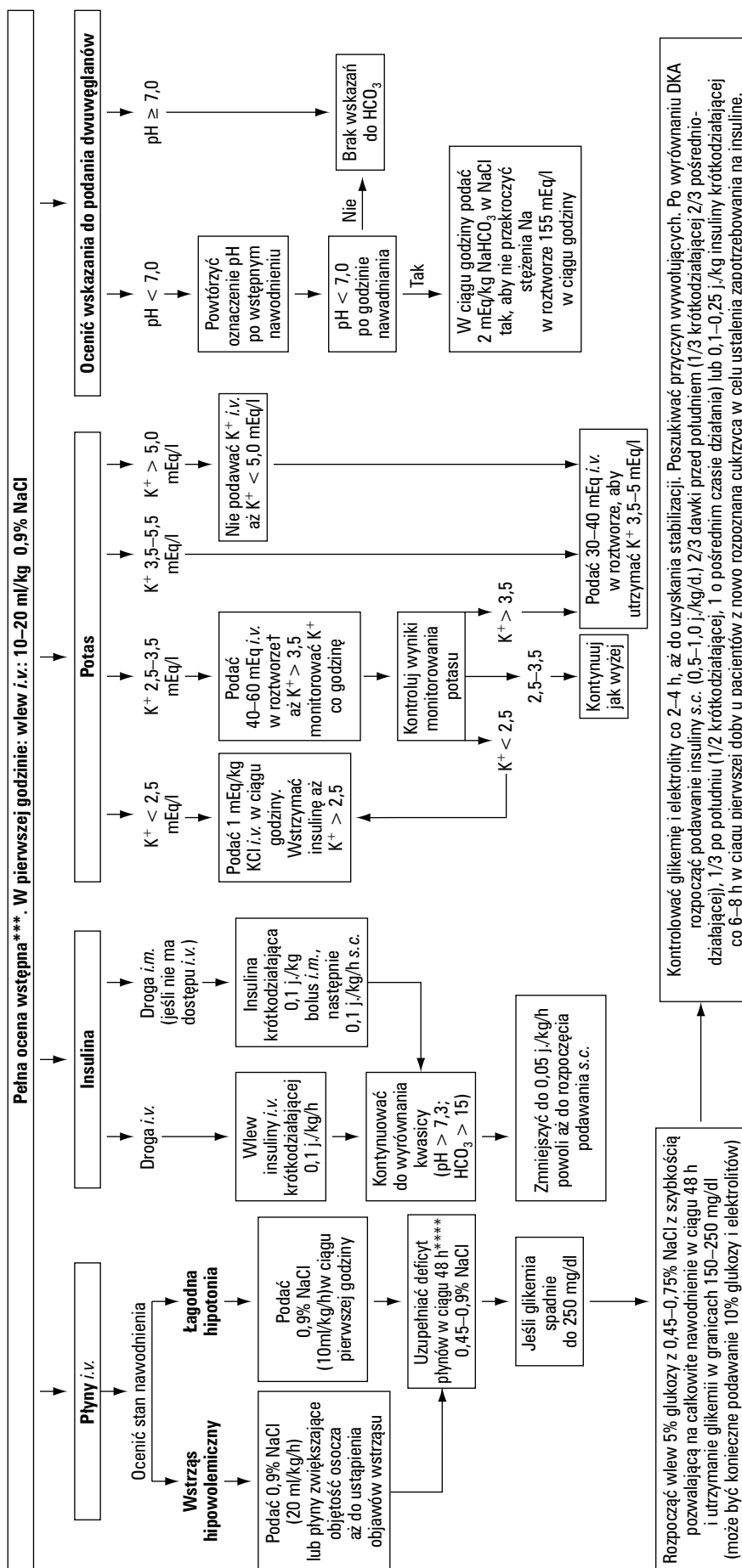


**Rycina 2.** Protokół postępowania w przypadku zespołu hipermolalnego (HHS) u osób dorosłych. \*Kryteria diagnostyczne HHS: glikemia > 600 mg/dl, pH krwi tętniczej > 7,3; stężenie dwuwęglanów > 15 mEq/l, niewielka ketonuria lub ketonemia, efektywna osmolalność surowicy > 320 mOsm/kg H<sub>2</sub>O. Powyższy protokół dotyczy pacjentów z zaburzeniami psychicznymi lub ciężkim odwodnieniem wymagających przyjęcia na oddział intensywnej terapii. Zalecenia dotyczące postępowania w przypadkach o lżejszym przebiegu zawarto w tekście. Zakresy normy mogą się różnić w poszczególnych laboratoriach, należy sprawdzić przyjęte w danym laboratorium normy dla wszystkich elektrolitów. Obliczenie efektywnej osmolalności surowicy:  $2 \times [\text{stężenie Na [mEq/l]}] + \text{stężenie glukozy [mg/dl]}/18$ . \*\*Po zebraniu wywiadu i badaniu przedmiotowym należy oznaczyć gazometrię w krwi tętniczej, morfologię z rozmazem, glikemię, azot mocznika (BUN), kreatyninę, elektrolity, profil biochemiczny oraz wykonać badanie ogólne moczu i elektrokardiogram. Wykonać RTG klatki piersiowej i posiewy, jeśli są wskazania. \*\*\*Stężenie Na w surowicy należy skorygować względem hiperglikemii (na każde 100 mg/dl glukozy > 100 mg/dl dodać 1,6 mEq sodu do oznaczonego stężenia sodu; i.v. — dożylnie; s.c. — podskórnie

litów w surowicy i diurezy. Zazwyczaj podaje się 0,45% NaCl we wlewie z szybkością 4–14 ml/kg/h, jeżeli po wyrównaniu skorygowane stężenie sodu jest prawidłowe lub podwyższone, bądź też 0,9% NaCl we wlewie z taką samą szybkością, gdy skorygowane stężenie sodu jest niskie. Po przywróceniu prawidłowej czynności nerek do wlewu dodaje się 20–30 mEq/l potasu (2/3 KCl i 1/3 KPO<sub>4</sub>), aż stan chorego się ustabilizuje i można będzie podawać potas doustnie. Nawadnianie pacjenta kontroluje się, oceniając stan hemodynamiczny (wzrost ciśnienia tętniczego), bilans

przyjętych i wydanych płynów oraz za pomocą badania przedmiotowego. Dzięki nawodnieniu dożylnemu powinno się wyrównać istniejący niedobór płynów w ciągu 24 godzin od przyjęcia. Wywołana tym postępowaniem zmiana osmolalności surowicy nie powinna przekraczać 3 mOsm/kg H<sub>2</sub>O/h [14–20, 22]. W celu uniknięcia jatrogennej przewodnienia podczas wyrównywania bilansu płynowego u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek lub serca należy kontrolować osmolalność surowicy, często oceniać wydolność nerek i krążenia oraz stan psychiczny [14–20, 22].

**Postępowanie w DKA\* lub HHS\*\* u dzieci i młodzieży (< 20 rż.)**



**Rycina 3.** Protokół postępowania w cukrzycowej kwasicy ketonowej (DKA) lub w zespole hipermolalnym (HHS) u dzieci i młodzieży (< 20 rż.). \*Kryteria diagnostyczne DKA: glikemia > 250 mg/dl, pH krwi tętniczej < 7,3, dwuwęglany < 15 mEq/l, umiarkowana ketonuria i ketonemia. \*\*Kryteria diagnostyczne HHS: glikemia > 600 mg/dl, pH krwi żyłnej > 7,3; stężenie dwuwęglanów > 15 mEq/l, zaburzenia świadomości lub znaczne odwodnienie. \*\*\*Po zebraniu wywiadu i badaniu przedmiotowym należy oznaczyć glikemię, gazometrię w krwi żyłnej, elektrolity, azot mocznika (BUN), kreatyninę, wapń i fosfor oraz wykonać badanie ogólne moczu. \*\*\*\*Zwykle 1,5-krotność dobowego zapotrzebowania (ok. 5 ml/kg/h) wystarcza do powolnego nawodnienia; nie należy przekraczać 2-krotnego dobowego zapotrzebowania. †Roztwór do suplementacji potasu powinien zawierać 1/3  $\text{KPO}_4$  i 2/3 KCl lub socian potasu. i.m. — domięśniowo; i.v. — dożylnie; s.c. — podskórnie

Tabela 3. Podsumowanie głównych zaleceń

Zalecenia	Stopień wiarygodności danych
Rozpocząć leczenie insuliną wg opisanego schematu	A
W przypadku DKA o ciężkim przebiegu zaleca się podawanie insuliny w ciągłym wlewie dożylnym	B
Należy ocenić wskazania do podania dwuwęglanów; jeśli jest to konieczne, należy je stosować wg zaleconego schematu: podanie dwuwęglanów może okazać się korzystne u pacjentów z pH < 6,9, natomiast nie jest niezbędne, jeśli pH > 7,0	C
Nie wykazano korzystnego wpływu suplementacji fosforanów na kliniczny przebieg DKA. Jednak aby uniknąć znacznego osłabienia mięśnia sercowego, mięśni szkieletowych i niewydolności oddechowej w związku z hipofosfatemią, niekiedy może być wskazane ostrożne podawanie fosforanów u pacjentów z niewydolnością serca, anemią, niewydolnością oddechową oraz w sytuacji, gdy stężenie fosforanów wynosi < 1,0 mg/dl	A
Jak dotychczas, istnieje niewiele badań dotyczących obrzęku mózgu w DKA. Aby uniknąć tego powikłania, należy uwzględnić powyższe zalecenia dotyczące stopniowego obniżania glikemii i osmolalności, jak również ostrożnego stosowania izotonicznego i hipotonicznego roztworu soli fizjologicznej, monitorując stężenie sodu w surowicy i parametry hemodynamiczne pacjenta	C
Rozpocząć podawanie płynów infuzyjnych w celu nawodnienia według opisanego schematu	A

Dowody naukowe uszeregowano na podstawie systemu oceny *American Diabetes Association*. Stopień najwyższy (A) oznacza, że dowody pochodzą z dobrze przeprowadzonych, umożliwiających uogólnienie, randomizowanych, kontrolowanych prób o dostatecznej sile, łącznie z dowodami z metaanalizy, w skład której wchodzi ocena jakości. Stopień pośredni (B) — dowody z dobrze przeprowadzonych badań wybranych grup, rejestrów lub badań z grupą kontrolną. Niższy stopień (C) dotyczy danych z niekontrolowanych lub słabo kontrolowanych badań lub sytuacji, gdy istnieją sporne dowody z przewagą danych popierających zalecenia. Stopień (E) odpowiada uzgodnieniom ekspertów. Szczegółowy opis klasyfikacji znajduje się w *Diabetes Care* 2001; 24 (supl. 1): S1–S2

**Dzieci i młodzież (< 20 lat).** Celem początkowego podawania płynów jest przywrócenie prawidłowej objętości przestrzeni wewnątrz- i zewnątrz-naczyniowej oraz prawidłowego przepływu nerkowego. Szybkość wyrównywania niedoboru płynów jest ograniczona ze względu na ryzyko obrzęku mózgu spowodowane intensywną podażą płynów. W ciągu pierwszej godziny należy podawać izotoniczną sól fizjologiczną (0,9% NaCl) z szybkością 10–20 ml/kg/h. U skrajnie odwodnionych chorych dawka ta może wymagać powtórzenia, jednak wstępna podaż płynów nie powinna przekraczać 50 ml/kg w czasie pierwszych 4 godzin leczenia. Później nawodnienie prowadzi się tak, by wyrównać niedobory w ciągu 48 godzin. Zazwyczaj podaje się 0,45–0,9% NaCl (w zależności od stężenia sodu w surowicy) we wlewie z szybkością 1,5-krotnie większą niż normalne zapotrzebowanie dobowe (ok. 5 ml/kg/h), co pozwala na stopniowe wyrównanie niedoboru płynów, w czasie którego spadek osmolalności nie przekracza 3 mOsm/kg H<sub>2</sub>O/h. Gdy uzyska się pewność, że czynność nerek jest zachowana oraz oznaczy się stężenie potasu, do wlewu należy dodać 20–40 mEq/l potasu (2/3 KCl lub octanu potasu i 1/3 KPO<sub>4</sub>). Kiedy stężenie glukozy obniży się do 250 mg/dl, zaczyna się podawać 5-procentowy roztwór glukozy i 0,45–0,75-procentowy roztwór NaCl z dodatkiem potasu, jak opisano powyżej. Leczenie powinno obejmować kontrolę stanu psychicznego pacjenta, co umożliwi szybkie wykrycie zmian

wskazujących na jatrogenne przewodnienie, mogące prowadzić do obrzęku mózgu [23–25].

### Insulinoterapia

Poza przypadkami łagodnej kwasicy ketonowej (tab. 1) leczeniem z wyboru jest ciągły wlew dożylny insuliny krótkodziałającej. Osobom dorosłym, po wykluczeniu hipokaliemii (stężenie K<sup>+</sup> < 3,3 mEq/l), należy podać dożylny bolus insuliny krótkodziałającej w dawce 0,15 j./kg m.c., a następnie podłączyć wlew insuliny krótkodziałającej z szybkością 0,1 j./kg/h (5–7 j./h u dorosłych). U dzieci nie zaleca się podawania bolusa z insuliną, należy natomiast podłączyć wlew insuliny krótkodziałającej z szybkością 0,1 j./kg/h. Ta nieduża dawka pozwala zwykle obniżyć stężenie glukozy w osoczu z szybkością 50–75 mg/dl/h, podobnie jak większe dawki insuliny [26]. Jeżeli w ciągu pierwszej godziny stężenie glukozy w osoczu nie obniży się o 50 mg/dl w stosunku do wartości wyjściowych, należy — o ile stan nawodnienia jest zadowalający — podwajać szybkość wlewu insuliny co godzinę do osiągnięcia stałego spadku glikemii 50–75 mg/h.

Gdy stężenie glukozy w osoczu osiągnie wartość 250 mg/dl w przypadku DKA lub 300 mg/dl w przypadku HHS, można zmniejszyć szybkość wlewu insuliny do 0,05–0,1 j./kg/h (3–6 j./h) oraz włączyć wlew dożylny glukozy (5–10%) w ramach nawadniania chorego. W kolejnych etapach leczenia szybkość wlewu insuliny i stężenie podawanej glukozy dobiera się tak, by utrzymać glikemii na pozio-

mie podanych powyżej wartości do wyrównania kwasicy w DKA lub ustąpienia zaburzeń świadomości i hiperosmolalności w HHS.

Leczenie ketonemii wymaga zwykle więcej czasu niż wyrównanie hiperglikemii. Najlepszą metodą kontrolowania DKA jest bezpośrednie oznaczenie stężenia kwasu  $\beta$ -hydroksymasłowego we krwi. Metoda z użyciem nitroprusydku pozwala jedynie na pomiar stężenia kwasu acetooctowego i acetonu. Nie można za jej pomocą oznaczyć stężenia kwasu  $\beta$ -hydroksymasłowego, który jest w DKA kwasem najsilniejszym i występującym w największej ilości. Podczas leczenia kwas  $\beta$ -hydroksymasłowy przekształca się w kwas acetoctowy, co może powodować błędne przekonanie, że nasiliła się kwasica ketonowa. Dlatego też do monitorowania postępów leczenia nie należy stosować metody oznaczania stężenia ciał ketonowych w moczu i w surowicy przy użyciu nitroprusydku. W trakcie terapii DKA i HHS należy co 2–4 godziny pobierać krew w celu oznaczenia stężenia elektrolitów w surowicy, stężenia glukozy, BUN, kreatyniny, osmolalności i pH krwi żyłnej (w DKA). Zwykle nie ma konieczności seryjnego oznaczania gazometrii krwi tętniczej, ponieważ gazometria krwi żyłnej (zwykle niższa o 0,03 j. od gazometrii krwi tętniczej) oraz pomiar luki anionowej wystarczają, by kontrolować wyrównywanie kwasicy. W przypadku łagodnej DKA insulina krótkodziałająca, podawana podskórnie lub domięśniowo co godzinę, równie skutecznie jak wlew dożylny obniża stężenie glukozy i ciał ketonowych we krwi [27]. Chorzy z łagodną DKA powinni otrzymać najpierw bolus w postaci krótkodziałającej insuliny w dawce 0,4–0,6 j./kg m.c., z czego połowę dożylnie, zaś połowę w iniekcji podskórnej lub domięśniowej [22]. Następnie należy podawać krótkodziałającą insulinę w dawce 0,1 j./kg/h podskórnie lub domięśniowo.

Kryteria wyrównania DKA obejmują: stężenie glukozy < 200 mg/dl, stężenia dwuwęglanów w surowicy  $\geq 18$  mEq/l oraz pH krwi żyłnej > 7,3. Gdy objawy DKA ustąpią, a stan pacjenta nie pozwala na odżywianie doustne, należy kontynuować dożylny wlew glukozy i uzupełnianie płynów, podając jednocześnie co 4 godziny insulinę szybko działającą zgodnie z zapotrzebowaniem. U osób dorosłych insulinę podskórną można podawać w dawce po 5 jednostek na każde 50 mg/dl glukozy we krwi powyżej 150 mg/dl, do 20 jednostek dla stężenia glukozy  $\geq 300$  mg/dl. Gdy chory może zacząć przyjmować pokarmy, należy ustalić dawkowanie insuliny w postaci iniekcji mieszaniny insuliny krótko- lub szybko działającej oraz insuliny o pośrednim czasie działania lub długodziałającej, by uzyskać prawidłową kontrolę glikemii. Dożylny wlew insuliny należy kontynuować przez

1–2 godzin po rozpoczęciu iniekcji podskórnych w celu zapewnienia odpowiedniego stężenia insuliny w osoczu. Nagłe przerwanie dożylnego wlewu insuliny w połączeniu z opóźnionym początkiem działania insuliny podanej podskórnie może spowodować pogorszenie kontroli metabolicznej, dlatego rozpoczęcie podskórnego podawania insuliny powinno na samym początku odbywać się łącznie z dożylną insulinoterapią. Chorzy z wcześniej rozpoznaną cukrzycą mogą otrzymywać insulinę w dawkach przyjmowanych przed wystąpieniem DKA lub HHS, należy je jednak odpowiednio zmodyfikować w zależności od aktualnego zapotrzebowania. U chorych, u których po raz pierwszy rozpoznano cukrzycę, wstępna dawka insuliny powinna wynosić około 0,5–1,0 j./kg/d., podawanych w co najmniej dwóch dawkach podzielonych w postaci insuliny krótko- i długodziałającej do czasu ustalenia dawki optymalnej. Niektórych chorych na cukrzycę typu 2 można wypisać z zaleceniem przyjmowania jedynie doustnych leków cukrzycowych oraz stosowania diety.

## Potas

Mimo niedoboru potasu w ustroju zdarza się, że u chorego z przełomem hiperglikemicznym stwierdza się łagodną lub nawet umiarkowaną hiperkaliemię. Insulinoterapia, wyrównanie kwasicy i nawodnienie powodują spadek stężenia potasu w surowicy. Aby zapobiec hipokaliemii, gdy tylko stężenie potasu w surowicy spadnie poniżej 5,5 mEq/l, pod warunkiem zachowanej funkcji nerek, rozpoczyna się jego uzupełnianie. Dodanie 20–30 mEq potasu (2/3 KCl i 1/3 KPO<sub>4</sub>) do każdego litra przetaczanych płynów zwykle wystarcza, by utrzymać stężenie potasu w granicach normy (4–5 mEq/l). U chorych z DKA rzadko przy przyjęciu stwierdza się znaczną hipokaliemię. W takim wypadku uzupełnianie potasu należy rozpocząć natychmiast wraz z nawodnieniem, zaś leczenie insuliną powinno się odroczyć do czasu, aż stężenie potasu osiągnie wartość powyżej 3,3 mEq/l. Postępowanie to ma na celu uniknięcie zaburzeń rytmu lub zatrzymania krążenia oraz osłabienia mięśni oddechowych.

## Dwuwęglany

Stosowanie dwuwęglanów w terapii DKA jest przedmiotem kontrowersji [28]. Przy wartościach pH powyżej 7,0 podawanie insuliny powoduje zahamowanie lipolizy i ustąpienie kwasicy ketonowej bez potrzeby podawania dwuwęglanów. W randomizowanych badaniach prospektywnych nie wykazano ani korzystnego, ani szkodliwego wpływu podawania dwuwęglanów na stan kliniczny lub śmiertelność



chorych z DKA, których pH mieściło się w zakresie 6,9–7,1 [29]. Jak dotąd nie ma danych pochodzących z badań randomizowanych, które dotyczyłyby stosowania dwuwęglanów u chorych z DKA z pH poniżej 6,9. Biorąc pod uwagę, że ciężka kwasica może prowadzić do wielu poważnych powikłań naczyniowych u chorych z pH mniejszym niż 6,9, celowe wydaje się podawanie 100 mmol dwuwęglanu sodu w 400 ml wody z szybkością 200 ml/h. Pacjentom z pH 6,9–7,0 podaje się 50 mmol dwuwęglanu sodu w 200 ml wody w postaci wlewu z szybkością 200 ml/h. Jeżeli pH wynosi powyżej 7,0, podawanie dwuwęglanów nie jest konieczne.

Zarówno insulina, jak i dwuwęglany powodują obniżenie stężenia potasu we krwi, dlatego też bardzo ważne jest wyrównywanie stężenia potasu wraz z podawanymi dożylnie płynami oraz częste jego oznaczanie (ryc. 1 — zalecenia). Oznaczenia pH krwi żyłnej należy wykonywać co 2 godziny, powtarzając za każdym razem dawkę dwuwęglanów do czasu aż pH wzrośnie do wartości 7,0 (por. Kitabchi i wsp. [11] — opis dotychczas przeprowadzonych badań dotyczących zastosowania dwuwęglanów w DKA).

Nie przeprowadzono żadnych randomizowanych badań u dzieci z pH poniżej 6,9. Jeżeli po pierwszej godzinie uzupełniania płynów pH wynosi poniżej 7,0, prawdopodobnie celowe jest podanie w ciągu 1 godziny 1–2 mEq/kg dwuwęglanu sodu. Dwuwęglan sodu można dodać do soli fizjologicznej wraz z odpowiednią dawką potasu, tak jednak, by roztwór nie zawierał więcej niż 155 mEq/l sodu. Jeżeli pH wynosi powyżej 7,0, podawanie dwuwęglanów nie jest konieczne [30, 31].

## Fosforany

Mimo niedoboru fosforanów w ustroju, wynoszącego w DKA zwykle średnio 1,0 mmol/kg m.c., stężenie fosforanów w surowicy stwierdzone przy przyjęciu chorego do szpitala jest często prawidłowe lub nawet podwyższone. Obniża się ono podczas insulinoterapii. W randomizowanych badaniach prospektywnych nie wykazano korzystnego wpływu uzupełniania fosforanów na wyniki leczenia DKA [32], zaś zbyt intensywne podawanie fosforanów może spowodować ciężką hipokalcemię bez objawów tężyzki [17, 32]. Jednakże, by uniknąć wywołanego hipofosfatemią osłabienia mięśnia sercowego i mięśni szkieletowych oraz niewydolności oddechowej u chorych z dysfunkcją mięśnia sercowego, niedokrwistością, niewydolnym oddechem lub stężeniem fosforanów w surowicy poniżej 1,0 mg/dl, czasem wskazane może być ostrożne uzupełnienie niedoboru. W razie potrzeby do podawanych dożylnie pły-

nów dodaje się 20–30 mEq/l fosforanu potasu. Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania fosforanów w leczeniu HHS.

Prowadzenie karty stanu pacjenta (ryc. 4) zawierającej wyniki badań laboratoryjnych i dawkowanie leków ułatwia staranne monitorowanie postępów leczenia.

## Powikłania

Najczęstsze powikłania DKA i HHS obejmują: hipoglikemię spowodowaną zbyt intensywnym leczeniem insuliną, hipokaliemię związaną z podawaniem insuliny i wyrównywaniem kwasicy za pomocą dwuwęglanów, a także hiperglikemię wywołaną przerwaniem dożylnego podawania insuliny po uzyskaniu poprawy bez uprzedniego, odpowiednio wczesnego, włączenia podskórnej insulinoterapii. Często zdarza się, że u chorych z już wyrównaną DKA rozwija się hiperchloremia spowodowana zastosowaniem zbyt dużej ilości soli fizjologicznej w czasie uzupełniania płynów i wyrównywania niedoborów elektrolitowych. Towarzyszy jej przejściowa kwasica metaboliczna z prawidłową luką anionową, gdyż chlorki zawarte w podawanych dożylnie płynach zastępują ketoaniony wydalone w postaci soli sodowych i potasowych w wyniku diurezy osmotycznej. Te nieprawidłowości biochemiczne są jednak przejściowe i nie mają znaczenia klinicznego, z wyjątkiem chorych z ostrą niewydolnością nerek lub skrajną oligurią.

Rzadkim, lecz zwykle prowadzącym do śmierci powikłaniem DKA jest obrzęk mózgu. Występuje on u 0,7–1,0% dzieci hospitalizowanych z powodu DKA. Do obrzęku mózgu dochodzi najczęściej u dzieci ze świeżo rozpoznaną cukrzycą, lecz opisywano także przypadki obrzęku u dzieci z rozpoznaną wcześniej cukrzycą oraz u młodych ludzi w wieku dwudziestu kilku lat [25, 33]. Istnieją również doniesienia o zakończonych zgonem przypadkach obrzęku mózgu u chorych z HHS. Obraz kliniczny tego powikłania obejmuje: zaburzenia świadomości, śpiączkę, obniżenie percepcji i bóle głowy. Pogorszenie stanu neurologicznego może następować szybko z towarzyszącymi napadami drgawkowymi, mimowolnym oddaniem moczu i stolca, zmianami dotyczącymi źrenic, bradykardią i zatrzymaniem oddechu. Objawy te nasilają się wraz z postępującym wgłobieniem pnia mózgu. Obrzęk mózgu może się rozwinąć tak szybko, że nie stwierdza się tarczy zastoinowej na дне oka. Wraz z pojawieniem się objawów klinicznych — innych niż śpiączka i zmiany zachowania — śmiertelność gwałtownie rośnie (> 70%), jedynie u 7–14% pacjentów uzyskuje się powrót do stanu prawidłowego.

[illegible]

\*\*G — głęboki; P — płytki; N — normalny

wego. Mimo że nie poznano patomechanizmu obrzęku mózgu, przypuszcza się, że rozwija się on wskutek osmotycznego przemieszczenia wody do ośrodkowego układu nerwowego w wyniku zbyt gwałtownego obniżenia osmolalności podczas leczenia

DKA lub HHS. Zalecenia dotyczące dorosłych pacjentów z obrzękiem mózgu oparto na doświadczeniu klinicznym ze względu na brak danych z badań naukowych. Środki zapobiegawcze u chorych z grup wysokiego ryzyka, obejmują: stopniowe uzupełnia-

nie niedoboru sodu i wody u chorych ze stwierdzoną hiperosmolalnością (maksymalne obniżenie osmolalności 3 mOsm/kgH<sub>2</sub>O/h) oraz zastosowanie glukozy do nawodnienia chorych, gdy tylko glikemia obniży się do 250 mg/dl. W przypadku HHS należy utrzymać glikemię na poziomie 250–300 mg/dl [34] do czasu ustąpienia hiperosmolalności, poprawy stanu psychicznego oraz uzyskania stabilizacji klinicznej chorego.

Leczenie DKA może być powikłane hipoksemią lub, choć rzadko, niekardiogenym obrzękiem płuc. Zakłada się, że hipoksemia wiąże się z obniżeniem koloidalnego ciśnienia osmotycznego, prowadzącym do zwiększenia zawartości wody w mięszu płucnym oraz obniżenia podatności płuc. U chorych z DKA, u których przy przyjęciu do szpitala stwierdza się wzrost pęcherzykowo-tętniczowego gradientu tlenu w gazometrii lub trzeszczenia nad płucami, w badaniu przedmiotowym ryzyko wystąpienia obrzęku płuc jest większe.

## Zapobieganie

Wielu przypadkom DKA i HHS można zapobiec dzięki lepszemu dostępowi do opieki medycznej, odpowiedniej edukacji chorych i starannemu leczeniu przewlekłych chorych. Stwierdzono, że przyczyną wystąpienia DKA u mieszkających w miastach Afroamerykanów często jest przerwanie leczenia insuliną ze względów ekonomicznych [35, 36]. Ta niepokojąca obserwacja podkreśla konieczność dostrzeżenia problemu o dużym znaczeniu klinicznym i ekonomicznym.

Właściwa terapia chorych wymaga okresowego przypomnienia podstawowych informacji, takich jak:

- w jakich wypadkach chory powinien zgłosić się do lekarza;
- jaka jest docelowa wartość glikemii i jak stosować insulinę krótkodziałającą w czasie infekcji;
- jakie leki należy stosować w przypadku gorączki i zakażenia;
- jak odżywiać się prawidłowo, stosując lekkostrawną dietę płynną zawierającą węglowodany i sól.

Szczególnie ważne jest, by poinformować pacjenta, że nie wolno mu przerywać przyjmowania insuliny, a w razie choroby powinien szybko zgłosić się do lekarza. Powodzenie terapii zależy od dobrej współpracy z chorym i/lub członkami jego rodziny. Pacjent/członek rodziny powinien umieć dokładnie zmierzyć i zanotować wartość stężenia glukozy we krwi, stwierdzić obecność ciał ketonowych w moczu lub krwi w razie wzrostu glikemii > 300 mg/dl, prawidłowo wykonać iniekcje insuliny, mierzyć temperaturę, puls, częstość oddychania, masę ciała oraz móc przekazać te informacje lekarzowi. Właściwy nadzór i pomoc ze strony służby zdro-

wia i rodziny może zapobiec wielu przypadkom HHS spowodowanym odwodnieniem, występującym u osób starszych, które nie są w stanie dostrzec objawów choroby ani im przeciwdziałać. Lepsza edukacja pracowników służby zdrowia oraz samych pacjentów dotycząca objawów nierozpoznanej dotąd cukrzycy, chorób, zabiegów i leków pogarszających kontrolę glikemii oraz właściwego kontrolowania stężenia glukozy może zmniejszyć częstość i ciężkość HHS.

Częstość DKA w badaniach populacji wynosi 4,6–8 przypadków na 1000 chorych na cukrzycę rocznie, z tendencją do wzrostu liczby hospitalizacji w ciągu ostatnich 20 lat [37]. Wystąpienie HHS jest przyczyną mniej niż 1% pierwszorazowych hospitalizacji z powodu cukrzycy. Koszty leczenia są wysokie. Biorąc pod uwagę średnią roczną liczbę hospitalizacji w Stanach Zjednoczonych, wynoszącą około 100 000 oraz średni, koszt leczenia przypadków DKA — 13 000 dolarów na 1 pacjenta, roczny koszt hospitalizacji chorych z DKA może przekraczać miliard dolarów. Wielu hospitalizacji można uniknąć, przeznaczając odpowiednie środki na postępowanie opisane powyżej.

Ponieważ na wielokrotne przyjęcia do szpitala z powodu DKA wykorzystuje się w przybliżeniu 1 z 2 dolarów przeznaczonych na opiekę zdrowotną dorosłych chorych na cukrzycę, fundusze te należałoby raczej wydać na prewencję, polegającą na zapewnieniu lepszego dostępu do opieki zdrowotnej i programów edukacyjnych dostosowanych do indywidualnych potrzeb chorego, uwzględniających jego pochodzenie i posiadaną wiedzę medyczną. Ponadto powinno się przeznaczyć odpowiednie środki na kształcenie lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej oraz personelu szkół tak, by mogli oni prawidłowo rozpoznać objawy źle kontrolowanej cukrzycy oraz aby nierozpoznaną dotąd cukrzycę można było wcześniej zdiagnozować. Jak wykazano, pozwala to zmniejszyć częstość DKA jako pierwszego objawu cukrzycy [30, 38].

## PIŚMIENICTWO

1. McGarry J.D., Woeltje K.F., Kuwajima M., Foster D.W.: Regulation of ketogenesis and the renaissance of carnitine palmitoyl transferase. *Diabetes Metab. Rev.* 1989; 5: 271–284.
2. DeFronzo R.A., Matsuda M., Barrett E.: Diabetic ketoacidosis: a combined metabolic-nephrologic approach to therapy. *Diabetes. Rev.* 1994; 2: 209–238.
3. Atchley D.W., Loeb R.F., Richards D.W., Benedict E.M., Driscoll M.E.: A detailed study of electrolyte balances following withdrawal and reestablishment of insulin therapy. *J. Clin. Invest.* 1933; 12: 297–326.
4. Halperin M.L., Cheema-Dhadli S.: Renal and hepatic aspects of ketoacidosis: a quantitative analysis based on energy turnover. *Diabetes Metab. Rev.* 1989; 5: 321–336.
5. Malone M.L., Gennis V., Goodwin J.S.: Characteristics of diabetic ketoacidosis in older versus younger adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1992; 40: 1100–1104.

6. Matz R.: Hyperosmolar nonacidotic diabetes (HNAD). W: Porte D. Jr, Sherwin R.S. red. *Diabetes Mellitus: Theory and Practice*. Wyd. 5. Amsterdam, Elsevier 1997; 845–860.
7. Morris L.E., Kitabchi A.E.: Coma in the diabetic. W: Schnatz J.D. red. *Diabetes Mellitus: Problems in Management*. Menlo Park, CA, Addison-Wesley 1982; 234–251.
8. Kreisberg R.A.: Diabetic ketoacidosis: new concepts and trends in pathogenesis and treatment. *Ann. Int. Med.* 1978; 88: 681–695.
9. Klekamp J., Churchwell K.B.: Diabetic ketoacidosis in children: initial clinical assessment and treatment. *Pediatr. Ann.* 1996; 25: 387–393.
10. Glaser N.S., Kupperman N., Yee C.K., Schwartz D.L., Styne D.M.: Variation in the management of pediatric diabetic ketoacidosis by specialty training. *Arch. Pediatr. Adolescent. Med.* 1997; 151: 1125–1132.
11. Kitabchi A.E., Umpierrez G.E., Murphy M.B., Barrett E.J., Kreisberg R.A., Malone J.I., Wall B.M.: Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus (Technical Review). *Diabetes Care* 2001; 24: 131–153.
12. Beigelman P.M.: Severe diabetic ketoacidosis (diabetic coma): 482 episodes in 257 patients: experience of three years. *Diabetes* 1971; 20: 490–500.
13. Polonsky W.H., Anderson B.J., Lohrer P.A., Aponte J.E., Jacobson A.M., Cole C.F.: Insulin omission in women with IDDM. *Diabetes Care* 1994; 17: 1178–1185.
14. Kitabchi A.E., Fisher J.N., Murphy M.B., Rumbak M.J.: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar nonketotic state. W: Kahn C.R., Weir G.C. red. *Joslin's Diabetes Mellitus*. Wyd. 13. Philadelphia, Lea & Febiger 1994; 738–770.
15. Ennis E.D., Stahl E.J.V.B., Kreisberg R.A.: The hyperosmolar hyperglycemic syndrome. *Diabetes Rev.* 1994; 2: 115–126.
16. Marshall S.M., Walker M., Alberti K.G.M.M.: Diabetic ketoacidosis and hyperglycaemic non-ketotic coma. W: Alberti K.G.M.M., Zimmet P., DeFronzo R.A. red. *International Textbook of Diabetes Mellitus*. Wyd. 2. New York, John Wiley 1997; 1215–1229.
17. Carroll P., Matz R.: Uncontrolled diabetes mellitus in adults: experience in treating diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma with low-dose insulin and uniform treatment regimen. *Diabetes Care* 1983; 6: 579–585.
18. Ennis E.D., Stahl E.J., Kreisberg R.A.: Diabetic ketoacidosis. W: Porte D. Jr, Sherwin R.S. red. *Diabetes Mellitus: Theory and Practice*. Wyd. 5. Amsterdam, Elsevier 1997; 827–844.
19. Hillman K.: Fluid resuscitation in diabetic emergencies: a reappraisal. *Intensive Care Med.* 1987; 13: 4–8.
20. Fein I.A., Rackow E.C., Sprung C.L., Grodman R.: Relation of colloid osmotic pressure to arterial hypoxemia and cerebral edema during crystalloid volume loading of patients with diabetic ketoacidosis. *Ann. Int. Med.* 1982; 96: 570–575.
21. Matz R.: Hypothermia in diabetic acidosis. *Hormones* 1972; 3: 36–41.
22. Kitabchi A.E., Sacks H.S., Young R.T., Morris L.: Diabetic ketoacidosis: reappraisal of therapeutic approach. *Ann. Rev. Med.* 1979; 30: 339–357.
23. Mahoney C.P., Vleck B.W., DelAguila M.: Risk factors for developing brain herniation during diabetic ketoacidosis. *Pediatr. Neurol.* 1999; 21: 721–727.
24. Finberg L.: Why do patients with diabetic ketoacidosis have cerebral swelling, and why does treatment sometimes make it worse? *Pediatr. Adolescent. Med.* 1996; 150: 785–786.
25. Duck S.C., Wyatt D.T.: Factors associated with brain herniation in the treatment of diabetic ketoacidosis. *J. Pediatr.* 1988; 113: 10–14.
26. Kitabchi A.E., Ayyagari V., Guerra S.M.O., Medical House Staff: The efficacy of low dose versus conventional therapy of insulin for treatment of diabetic ketoacidosis. *Ann. Int. Med.* 1976; 84: 633–638.
27. Fisher J.N., Shahshahani M.N., Kitabchi A.E.: Diabetic ketoacidosis: low dose insulin therapy by various routes. *N. Engl. J. Med.* 1977; 297: 238–247.
28. Barnes H.V., Cohen R.D., Kitabchi A.E., Murphy M.B.: When is bicarbonate appropriate in treating metabolic acidosis including diabetic ketoacidosis? W: Gitnick G., Barnes H.V., Duffy T.P. i wsp. red. *Debates in Medicine*. Chicago, Yearbook, 1990; 172.
29. Morris L.R., Murphy M.B., Kitabchi A.E.: Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann. Int. Med.* 1986; 105: 836–840.
30. Vanelli M., Chiari G., Ghizzoni L., Costi G., Giacalone T., Chiarelli F.: Effectiveness of a prevention program for diabetic ketoacidosis in children. *Diabetes Care* 1999; 22: 7–9.
31. Viallon A., Zeni F., Lafond P., Venet C., Tardy B., Page Y., Bertrand J.C.: Does bicarbonate therapy improve the management of severe diabetic ketoacidosis? *Critical Care Med.* 27: Grudzień 1999.
32. Fisher J.N., Kitabchi A.E.: A randomized study of phosphate therapy in the treatment of diabetic ketoacidosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1983; 57: 177–180.
33. Rosenbloom A.L.: Intracerebral crises during treatment of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1990; 13: 22–33.
34. Holsclaw D.S. Jr, Torcato B.: Acute pulmonary edema in juvenile diabetic ketoacidosis. *Pediatr. Pulmonol.* 1997; 24: 438–443.
35. Musey V.C., Lee J.K., Crawford R., Klatka M.A., McAdams D., Phillips L.S.: Diabetes in urban African-Americans. I. Cessation of insulin therapy is the major precipitating cause of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1995; 18: 483–489.
36. Umpierrez G.E., Kelly J.P., Navarrete J.E., Casals M.M.C., Kitabchi A.E.: Hyperglycemic crises in urban blacks. *Arch. Int. Med.* 1997; 157: 669–675.
37. Fishbein H.A., Palumbo P.J.: Acute metabolic complications in diabetes. W: National Diabetes Data Group. *Diabetes in America*. Wyd. Bethesda, MD, National Institutes of Health, 1995; 283–291 (NIH publ. nr 95–1468).
38. Kaufman F.R., Halvorsen M.: The treatment and prevention of diabetic ketoacidosis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr. Ann.* 1999; 28: 576–582.